

Prozdrowotny wpływ flory bakteryjnej na organizm człowieka

Paweł Krzyżek

Mikrobiologiczne Studenckie Koło Naukowe

Zakład Mikrobiologii, Instytut Genetyki i Mikrobiologii

Wydział Nauk Biologicznych Uniwersytet Wrocławski

krojcerpawel@gmail.com

Praca napisana pod opieką dra Grzegorza Guły

Priorytetem każdego żywego organizmu jest utrzymanie homeostazy. W procesie koewolucji doszło do powstania niepowtarzalnej jednostki - holobiontu, utworzonej z makroorganizmu oraz flory bakteryjnej zasiedlającej jego tkanki. Dzięki tej symbiotycznej interakcji możliwe stało się odpowiednie zintegrowanie wszystkich funkcji życiowych oraz zagwarantowało adaptację do zmian środowiskowych. Pozornie dwa odrębne światy - gospodarz oraz mikrobiota mają możliwość molekularnego dialogu i dwukierunkowej komunikacji warunkującej zharmonizowane działanie. Flora bakteryjna spełnia kluczową rolę w dojrzewaniu oraz koordynowaniu funkcji układu pokarmowego, immunologicznego, endokrynnego i nerwowego. Z tego też powodu terapia bakteriami staje się coraz powszechniejsza, a kolejne badania coraz silniej ukazują prozdrowotny wpływ flory bakteryjnej na organizm człowieka.

Wstęp

Każdy żywy organizm by utrzymać stałość swojego środowiska wewnętrznego musi niezmiennie przystosowywać się do otoczenia na poziomie molekularnym, komórkowym oraz fizjologicznym [1]. Sposobem na utrzymanie homeostazy jest mutualistyczna relacja z florą bakteryjną. Najistotniejszym miejscem tej interakcji są jelita i to właśnie tu dochodzi do największej kolonizacji przez symbiotyczną florę [2]. Liczba bakterii sięga wartości 10^{13} - 10^{14} , a tym samym jest dziesięciokrotnie większa niż liczba komórek ludzkiego ciała [2,3]. Około 100 bilionów komórek związanych z ludzkim ciałem, ale nie będących ludzkiego pochodzenia, obejmuje 1-2 kg. Stanowi to istotną masę w porównaniu z masą mózgu, która wynosi średnio 1,5 kg. Symbiotyczna więź organizmu ludzkie-

go z mikroorganizmami, którą wspólnie obserwujemy ma długą historię ewolucji. Organizm, będący gospodarzem dla mikrobów nie jest bierny wobec zasiedlania swojego ciała i może działać jak swego rodzaju filtr, wybierając które bakterie będą miały możliwość ulokowania się w obrębie jego tkanek. Z drugiej strony mikroorganizmy również będą miały pewne preferencje w stosunku do rodzaju zasiedlanych gospodarzy [4].

Jedność działania mózgu, układu wydzielniczego i immunologicznego oraz mikrobioty jelitowej może być ujęta wspólnym łącznikiem jako wielokierunkowa sieć zależności warunkująca homeostazę. Molekuły zaangażowane w ten dialog to neurotransmitery, neuropeptydy, hormony endokrynne oraz cytokiny [5]. Brak prawidłowej flory jelitowej może skutkować pogorszeniem

tej relacji i przyczynić się do stanu patologicznego oraz rozwoju jednostek chorobowych. Dysfunkcja na poziomie „zapomnianego narządu” skutkuje bowiem nieprawidłowościami w funkcjonowaniu układu nerwowego, przemian metabolicznych, jak i układu pokarmowego [2].

Korzystna rola mikrobioty jelitowej

Początkowy okres życia jest czasem bardzo istotnym dla prawidłowego rozwoju flory jelitowej. Pionierscy „kolonizatorzy” dróg układu pokarmowego noworodka odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu integralności interakcji mikrobiom-gospodarz. Jest to proces, który w dużej mierze determinuje zdrowie podczas niemowlęcego i dorosłego życia [6].

Zyskiem dla mikrobioty jest stała dostępność substancji odżywczych oraz odpowiednie dla ich rozwoju warunki fizykochemiczne: pH, warunki oksydacyjno-redukcyjne, wilgotność, ciśnienie osmotyczne oraz relatywnie wysoka i stała temperatura, umożliwiające dynamiczniejszy metabolizm. Korzyści z tej interakcji dla gospodarza są mnogie: ochrona przed bakteriami patogennymi oraz pasożytami, pobudzanie odpowiedzi immunologicznej, warunkowanie prawidłowej szczelności bariery jelitowej, natomiast na pierwsze miejsce wysuwają się zwiększone możliwości trawienne. Progresywny i dynamiczny rozwój mózgu spowodował, że narząd ten jest najbardziej energochłonnym organem w całym ciele. W trakcie ewolucji, podczas silnego rozwoju mózgu jednoczesnej redukcji uległ inny kosztowny energetycznie układ – pokarmowy [4]. Mnogość gatunków bakterii zasiedlających jelito stała się sposobem na zwiększenie możliwości trawiennych i spektrum substancji możliwych do wychwytu. Przykładem są bakteryjne fitazy, enzymy rozkładające kwas fitowy w

nasionach, uwalniające jony Ca^{2+} , Mg^{2+} oraz związki fosforu będące w kompleksach z tym kwasem. Czyni to jony dostępnymi i użytecznymi dla gospodarza [7].

Innym przykładem substancji użytecznych, będących końcowym produktem fermentacji węglowodanów są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (ang. SCFA - Short-chain fatty acids) [7,8]. SCFA powstają głównie z włókna pokarmowego oraz skrobi odpornej- składników, których człowiek nie jest w stanie strawić. Najistotniejszymi produktami tej przemiany jest octan, propionian oraz maślan w proporcjach odpowiednio 60:25:15. Kwasy te pełnią ważną funkcję w zwiększaniu przyswajalności pierwiastków, stanowią źródło energii oraz balansują pH w jelicie [4,8]. Maślan jako istotne źródło odżywcze dla enterocytów pomaga w utrzymaniu integralności ścian jelita, promuje stabilność genetyczną oraz jest czynnikiem immunomodulującym [7]. Poza tym kwas masłowy znany jest ze zdolności inhibicji deacetylazy histonowej (ang. HDAC - Histone deacetylases). Kwas octowy natomiast wpływa na dostępność substratu- koenzymu A, dla acetylotransferazy histonowej (ang. HAT - Histone acetyltransferases). Razem oba procesy skutkują promocją acetylacji histonów w neuronach, która może działać nieprawidłowo przy zaburzeniach lub braku flory jelitowej. Pokonywanie bariery krew-mózg przez SCFA w standardowych warunkach jest marginalne, natomiast długotrwała sekrecja krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych wpływa na epigenetykę neuronów. Prowadzi to do wzmocnienia procesów pamięciowych, neurogenezy oraz działa ochronnie na komórki nerwowe. [4]

Metagenom

Według koncepcji metagenomu adaptacja makroorganizmów do środowiska

nie jest podyktowana jedynie zmiennością genów w obrębie genomu jądrowego, ale również genetyczną adaptacją symbiontów zamieszkujących dany makroorganizm. W ten sposób mikroorganizmy mogą być rozumiane jako część informacji genetycznej całej jednostki – holobiontu [4]. Symbionty zawierają 150 razy więcej genów niż genom ludzki [3]. Selekcja takich organizmów może być rozumiana jak „przedłużenie fenotypu”, czyli poszerzenie kodowanych cech gospodarza o cechy zagubione przez rdzenny genom. W ten też sposób mikroorganizmy przyczyniają się do zwielokrotnienia całkowitej informacji genetycznej kodowanej przez organizm gospodarza i wpływają na jego kondycję oraz możliwość adaptacji.

Bakterie mikrobioty mają zdolność do rozprzestrzeniania się na nowe habitaty i nowych gospodarzy. W odróżnieniu od rdzennego genomu przekazywanego jedynie transferem pionowym, ta część informacji mogłaby być rozpatrywana jako poziome przekazywanie informacji genetycznej między holobiontami. W organizmie holobiontu dochodzi do transferu genów na dwóch poziomach: mikrobiota-mikrobiota oraz mikrobiota-gospodarz. Ten dodatkowy system przechowywania informacji genetycznej ma swoje silne uzasadnienie w możliwości niezależnego reagowania mikroorganizmów na warunki środowiskowe, prowadząc do szeregu adaptacji. Bez organizmu nadzorującego „nagi” materiał genetyczny nie ma tej zdolności.

Oprócz zmienności wśród samych mikrobów warunkowanej przez selekcję oraz horyzontalny transfer genów istnieją również mechanizmy, które generują adaptację w zależności od gospodarza zmienności na poziomie struktury chromatyny tj. modyfikacji epigenetycznej. Niekodujące RNA jest alternatywnym sposobem nadzorującym organizm człowieka i jest zabezpiecze-

niem przed obniżoną regulacją np. w przypadku bakteryjnej dysbiozy. Epigenetyka jest mechanizmem regulującym geny, które ulegają transkrypcji oraz translacji lub tych, które pozostają na poziomie transkryptu. Modyfikowanie epigenetyczne umożliwia plastyczną odpowiedź na zmiany środowiska i determinuje polimorfizm. Mechanizmy epigenetyczne zależne od RNA są niezwykle istotne dla prawidłowej pracy układu nerwowego, funkcji poznawczych oraz pamięciowych. Edytowanie oraz metylacja RNA, zwłaszcza na poziomie mRNA, uległa znacznemu zwiększeniu w tkance nerwowej u ludzi, w porównaniu z innymi gatunkami.

Łącząc oba rodzaje mechanizmów nadzorujących: obecność mikroorganizmów jako żywej puli genetycznej zdolnej do adaptacji oraz wzmocnienie regulacji zależnej od niekodującego RNA, uzyskujemy poważnych kandydatów w wyjaśnianiu rozwoju ludzkiej inteligencji [4].

Wpływ mikrobioty na układ nerwowy

Pozornie dwa odrębne światy – mikrobiota oraz gospodarz mają zdolność do molekularnego dialogu. Nerw błędny jest kluczowy dla tej komunikacji i łączy jelita z mózgiem za pośrednictwem 100 milionów neuronów, tworząc w ten sposób jelitowy układ nerwowy (ang. ENS – Enteric nervous system) [9]. Układ enteryczny określany jest mianem „drugiego mózgu” i odgrywa kluczową rolę w prawidłowym funkcjonowaniu jelit tj. motoryce i zdolnościach wydzielniczych [2]. Z drugiej strony ENS posiada receptory reagujące na obecność określonych bakterii lub produktów ich metabolizmów np. SCFA [9]. Komunikacja ta daje możliwość aktywacji nerwu X przez neurony ENS i kontakt z ośrodkowym układem nerwowym [2]. To poka-

zuje, że molekularny dialog ma charakter dwukierunkowy, działa na osi mikrobiota-gospodarz oraz gospodarz-mikrobiota [2,10].

Wolne, pozbawione mikroorganizmów postrzeganie neurobiologii uległo przeobrażeniu podczas badań nad florą bakteryjną człowieka, w szczególności związaną ze środowiskiem jelita [10]. Pozytywną korelację istniejącą między wielkością kory nowej mózgu a zachowaniami społecznymi opisuje hipoteza społecznego mózgu i jest kluczowa dla wyjaśnienia akceleracji ludzkiej inteligencji. Umysły gatunków żyjących w grupie są zdolne do współpracy w ramach osiągnięcia swoich celów. Wymagało to jednak przekształcenia pewnych obszarów mózgowia w trakcie ewolucji tj. części przedczołowej, oraz rozwoju systemu neuroendokrynnego. Współdziałanie w społeczności stworzyło potrzebę odczuwania przywiązania oraz empatii we wspólnocie bliskich. Silny rozwój układu endokrynnego wzmocnił potrzebę odczuwania emocji, w tym stresu. Prócz nadzoru ze strony ośrodkowego układu nerwowego potrzebował również kontroli ze strony alternatywnego systemu- mikrobioty [4].

Mimo, że wiele hipotez opartych jest na badaniach prowadzonych na gryzoniach, wstępne badania na ludziach zdają się potwierdzać bliską relację między mikrobiotą jelitową a funkcjonowaniem mózgu [10]. Kluczowa rola osi mikrobiota-ENS-mózg ukazuje częste współwystępowanie dolegliwości ze strony układu pokarmowego jak np. zespół jelita drażliwego oraz chorób zapalnych jelit, z zaburzeniami psychicznymi: depresją, stanami lękowymi czy sklerozą.

Zaburzenia szczelności bariery jelitowej doskonale obrazują silną korelację między mikrobiotą a dysfunkcjami psychicznymi. Istniejące zaburzenia na osi jelito-mózg często związane są z prze-

wlekłym bólem brzucha oraz zaburzeniami łaknienia. Istotność homeostazy jelit wynika z ogromnej powierzchni jaką osiągają, 400-600 m², a to z kolei stanowi największy obszar kontaktu organizmu ze środowiskiem zewnętrznym [3].

Przykładem choroby, w której przepuszczalność bariery jelitowej ulega znacznemu zwiększaniu jest choroba Parkinsona. Wieloukładowe dysfunkcje obejmują także układ pokarmowy oraz ENS, i co najistotniejsze- zmiany w obrębie układu enterycznego obserwuje się przed degradacją ośrodkowego układu nerwowego. Zwiększona przepuszczalność dla substancji ze światła jelita, w tym również dla lipopolisacharydu zwiększa odczyn zapalny i koreluje z uszkodzeniami w obrębie układu enterycznego [7]. W badaniu śluzówki oraz mikrobioty obecnej w kale pacjentów z chorobą Parkinsona zaobserwowano znaczące zmiany względem grupy kontrolnej. U zdrowych pacjentów wykryto znamienne większą liczbę domniemyanych przeciwzapalnych grup taksonomicznych, o zdolności do produkcji maślanu, z rodzajów *Blautia*, *Coprococcus*, *Roseburia* w próbkach kału, oraz *Faecalibacterium* izolowany ze śluzówki. Natomiast ze śluzówki osób z chorobą Parkinsona izolowano więcej bakterii związanych z aktywnością prozapalną, głównie z rodzaju *Ralstonia*. W metagenomicznych badaniach wykazano, że duża część genów zaangażowanych w metabolizm uległa redukcji u badanych pacjentów z chorobą Parkinsona, natomiast geny biosyntezy LPS oraz zaangażowane w III system bakteryjnej sekrecji uległy zwiększeniu w porównaniu do grupy kontrolnej [11].

Encefalopatia wątrobowa (ang. HE - Hepatic encephalopathy) jest syndromem neuropsychicznym związanym ze zmianą flory jelitowej, szczególnie w obrębie śluzówki [2,12]. Sugeruje to, że

w patogenezie tej choroby kluczową rolę odgrywa dysfunkcja bariery jelitowej [12]. HE jest związane z akumulowaniem toksyn przez układ krwionośny, szczególnie amoniaku oraz aminokwasów aromatycznych [2,12]. Związki toksyczne, które nie są neutralizowane przez wątrobę, za pośrednictwem układu krwionośnego pokonują barierę krew-mózg, wywołując efekt endotoksemii [2].

U organizmów z dysbiozą bakteryjną funkcje socjalne oraz prawidłowy rozwój mózgu zostają zachwiane, a z drugiej strony trudno takie funkcje przywrócić, ponieważ brak organu nadzorującego – mikrobioty. Zmniejszenie funkcji socjalnych u ludzi z dysbiozą ogranicza możliwość transferu mikroorganizmów drogą transferu poziomego i może pogłębić stan, w którym obecnie się znajdują. Przykładem zaburzenia układu nerwowego, w którym obserwuje się zarówno zaburzenia w prawidłowej florze jelitowej oraz nieprawidłowości w epigenetycznych mechanizmach zależnych od niekodującego RNA jest autyzm. Te dysfunkcje sprawiają, że osoby autystyczne przejawiają problemy z zachowaniem socjalnym oraz wyrażaniem emocji [4].

Wpływ mikrobioty na układ immunologiczny

Według koncepcji psychoneuroimmunologii układ nerwowy jest kluczowym czynnikiem koordynującym układ odpornościowy zarówno na poziomie systemicznym, jak i lokalnym – śluzówki jelita [1]. Udowodniono, że interakcja typu mikrobiota-gospodarz jest konieczna do prawidłowego rozwoju układu immunologicznego [4]. Nadrzędna funkcja symbiontów jelitowych w kontroli jakościowej i ilościowej cytokin wynika z interakcji z GALT (ang. gut-associated lymphoid tissue), tkanką limfatyczną przewodu pokarmowego. Tu

powstaje 70-80% komórek odpornościowych [3].

Począwszy od życia płodowego dochodzi do jedności w dojrzewaniu układu nerwowego oraz immunologicznego. Oba te układy wraz z kolonizacją organizmu przez bakterie i rozwojem mikrobioty mają dynamiczny, progresywny i zależy od siebie charakter, który kształtuje się jeszcze miesiącami i latami po urodzeniu. Kolonizacja od pierwszych momentów życia przebiega bardzo gwałtownie i nie jest obojętna dla nowonarodzonego. Powoduje to kaskadę reakcji z indukacją wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, aktywacją receptorów TLR (ang. Toll-like receptor) oraz stresu wywołanego kolonizacją bakteryjną i ekspozycją na mikrobiologiczne metabolity. Jest to proces naturalny, który po pewnym czasie ulega normalizacji. Niepatogenne bakterie obecne w jelitach dorosłego człowieka mają zdolność stymulacji układu odpornościowego i powstania limfocytów Th1 oraz Treg, ale nie Th2. Limfocyty tych subkultur aktywują podgrupę neuronów serotonergicznych, które warunkują metabolizm serotoniny i dobre samopoczucie w okresie zdrowia, w odróżnieniu od patologicznych stanów i niekorzystnego działania na te neurony [5].

Takim patologicznym stanem jest stres, który może być definiowany jako jakiegokolwiek zaburzenie homeostazy organizmu. Stres jest czynnikiem, który przyczynia się do powstania zaburzeń układu pokarmowego, najczęściej o charakterze zapalnym. Gwałtowny stres charakteryzuje się zdolnością do leukocytozy, czyli podwyższenia całkowitej ilości białych krwinek. To przyczynia się do zmian procentowych w obrębie populacji limfocytów. Szczególnie liczne stają się limfocyty cytotoksyczne oraz limfocyty NK, a to przyczynia się do zwiększenia zdolności cytolitycznych i pogłębienia stanu zapalnego. Chronicz-

ny, trwałe stres powoduje przedłużone wysokie stężenie kortyzolu i działa redukująco na ilość wspomnianych wcześniej subpopulacji limfocytów. To przyczynia się do ogólnoustrojowej immunosupresji i w konsekwencji również powoduje utrzymujący się stale stan zapalny.

ENS w odpowiedzi na stres zwiększa bakteryjne możliwości adhezji do śluzówki oraz uwrażliwia śluzówkę na mediatory wydzielane przez komórki tuczne. To z kolei stymuluje limfocyty T do uwalniania prozapalnych cytokin IFN- γ oraz TNF- α , które przyczyniają się do inicjacji stanów zapalnych i wtórnie do obniżenia przepuszczalności błony jelit. W doświadczeniu na szczurach z deficytem komórek tucznych sprawdzano indukujący wpływ stresu na wzrost przepuszczalności jelit. Okazało się, że szczury z deficytem w produkcji komórek tucznych traciły jedynie na wadze, bez zmian w przepuszczalności śluzówki, w odróżnieniu od szczurów z kontroli [1]. W innym badaniu na gryzoniach o zwiększonej liczbie komórek tucznych, będących na diecie wysokotłuszczowej sprawdzano przeciwzapalny wpływ probiotycznych szczepów: *Lactobacillus rhamnosus* GG oraz *Propionibacterium freudenreichii* spp. *shermanii* JS. Po terapii bakteriami uzyskano leczniczą redukcję w ilości komórek tucznych. Dodatkowo *Propionibacterium* sp. JS zmniejszył stężenie TNF- α , podczas gdy *L. rhamnosus* GG zwiększył stężenie przeciwzapalnej cytokiny IL-10 [13].

Terapia bakteriami

Już od dawna wiadomo, że probiotyki mają korzystne działanie na zdrowie człowieka. Jednak stosunkowo od niedawna zauważono, że pewne szczepy bakterii mają szczególnie pozytywny efekt na układ nerwowy człowieka. W ten sposób wyodrębniono specjalną klasę probiotyków o korzystnym efekcie

dla osób cierpiących na schorzenia psychiatryczne. Psychobiotyki to żywe organizmy o zdolności do produkcji i dostarczania makroorganizmowi substancji neuroaktywnych takich jak GABA (kwas γ -aminomasłowy) lub serotonina. Pozytywny wpływ polega głównie na redukcji stanów zapalnych oraz na hamowaniu aktywności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, która jest zaangażowana w rozwój depresji psychologicznej [14]. Istnieje dużo dowodów naukowych potwierdzających możliwość zmiany chemizmu mózgu przez florę jelitową i w konsekwencji możliwość modyfikacji zachowania. Coraz więcej dowodów naukowych łączy stany dysbiozy lub zachwiania mikrobioty z depresją, stanami lękowymi, problemami z pamięcią lub chronicznym stresem. To też stało się motorem napędowym do poszukiwania alternatywnych terapii w leczeniu dolegliwości psychicznych przy pomocy użytecznych bakterii- psychobiotyków [15].

W teście wymuszonego pływania (ang. FST - Forced swim test) myszy, które zasiedlono dodatkowo szczepem *L. rhamnosus* JB-1, pływały dłużej niż myszy kontrolne. Wykazano, że szczep tych mikroorganizmów redukuje stres wywołany kortyzolem. Efekt oddziaływania na gospodarza znika kiedy nerw błędny zostaje zerwany, co sugeruje, że jest kluczowy w komunikacji mikrobiota-gospodarz [9]. W innym doświadczeniu FST u szczurów z użyciem *Bifidobacterium infantis* uzyskano podobne wyniki, tym razem prawdopodobnie przez redukcję stężenia prozapalnych cytokin IFN- γ , TNF- α oraz IL-6 [9].

Psychobiotyki mają duży potencjał by zredukować negatywne skutki psychicznych dolegliwości. 30-dniowa konsumpcja *Lactobacillus helveticus* oraz *Bifidobacterium longum* doprowadziła do obniżenia poziomu hormonu stresu - kortyzolu, i tym samym wpłynęła na po-

prawę zachowań depresyjnych i lękowych [2]. Długotrwałe podawanie szczepu *B. infantis* tłumi stres noworodków spowodowany pierwotną kolonizacją w pierwszych etapach życia oraz redukuje zachowania depresyjne u dorosłych [10]. Szczep *B. infantis* 35624 ma zdolność do zwiększania stężenia tryptofanu, prekursora serotoniny, oraz produkcji neurotransmiterów tj. GABA, aktywujących te same receptory co leki przeciwłękowe [9].

Inną cenną właściwością psychobiotyków jest zdolność do poprawy funkcji poznawczych i pamięciowych. Szczep probiotyczny *L. helveticus* ROO52 jest zdolny do redukcji zachowań lękowych oraz złagodzenia dysfunkcji pamięciowych. Terapia kombinowana polegająca na spożyciu *L. rhamnosus* oraz *L. helveticus* skutkowała złagodzeniem zaburzeń pamięciowych wywołanych przez infekcję *Citrobacter rodentium* u myszy. W innych badaniach udowodniono redukujący wpływ na zachowania lękowe oraz lepsze rezultaty w teście na przejście labiryntu u gryzoni zasiedlonych *Mycobacterium vaccae*. Przyczynił się do tego prawdopodobnie wzmożony proces neurogenezy oraz podwyższone stężenie serotoniny warunkowane przez tę bakterię [10].

Mikrobiologiczna kontrola

Nie ma wątpliwości, że flora jelitowa odgrywa bardzo ważną, pozytywną rolę w utrzymaniu homeostazy swojego gospodarza. Jest jednak również negatywna strona interakcji gospodarz-mikrobiota. Istnieje dużo doniesień naukowych, które łączą obecność osi mikrobiota-ENS-mózg z mikrobiologiczną kontrolą układu nerwowego. Mikroorganizmy mają zdolność manipulacji zachowaniami żywiciela, tak by zwiększyć swoją kondycję kosztem gospodarza, w którym bytują. Strategią uzyskania przez mi-

kroby swojego celu jest generowanie pragnienia na rodzaj jedzenia sprzyjający ich rozwojowi, działający inhibująco na ich konkurencję, lub wzbudzanie przyjemności przy spożywaniu określonego rodzaju pożywienia bądź powodowania bólu gdy tego jedzenia brak [9,10].

Mikrobiota jelitowa, w której obecne jest małe zróżnicowanie mikroorganizmów stanowi potencjalnie większe zagrożenie dla organizmu który zasiedla. Jednym ze sposobów uzyskania własnych profitów przez bakterie jest osiągnięcie quorum sensing, czyli ilości która umożliwia masową koordynację zachowań grupy mikroorganizmów. Po uzyskaniu quorum mikroorganizmy mają zdolność do ekspresji genów wirulencji np. odpowiedzialnych za produkcję toksyn oraz białek indukujących receptory bólu gospodarza, i w odpowiedzi na niskie stężenie ważnych substancji wzrostowych manipulacji zachowaniami żywieniowymi makroorganizmu. W pewnych badaniach sugerowano, że nieutulny płacz dziecka związany z koliką niemowlęcą może mieć swoją przyczynę w zmienionej mikrobiocie. Wykazano, że w porównaniu z kontrolą niemowlaki takie posiadały zmniejszoną różnorodność flory jelitowej połączoną ze zmniejszeniem *Bacteroidetes* kosztem wzrostu liczby *Proteobacteria*. Kolika rozpatrywana może być jako przyczyna płaczu, który ma na celu zwrócenie uwagi rodziców, to zaś z kolei przyczynia się do zwiększonego dostarczania substancji odżywczych i energii bakteriom [9].

Kolejnym sposobem na bakteryjną manipulację jest zdolność do produkcji neuroaktywnych transmiterów lub ich prekursorów: GABA, tryptofan, serotonina, histamina, noradrenalina oraz dopamina [4]. Produkty mikrobiologicznego pochodzenia pobierane są z przewodu pokarmowego i ra-

zem z krwią mogą wędrować do różnych tkanek gospodarza [7]. Jelita są bardzo bogatym źródłem dopaminy dla ludzkiego ciała i produkcja całkowitej ilości tego hormonu sięga nawet 50%. Zdolność do produkcji dopaminy ma wiele potencjalnie chorobotwórczych bakterii jak: *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, *Proteus vulgaris* czy *Staphylococcus aureus*. W doświadczeniu na myszach wykazano, że dopamina i noradrenalina zwiększają zdolność adherencji *E. coli* O157 do śluzówki kątnicy. Noradrenalina dodatkowo promowała internalizację *Salmonella choleraesuis* oraz *E. coli* O157. Makroorganizm nie jest bierny wobec bakteryjnej manipulacji i w procesie koevolucji wykształcił szereg mechanizmów obronnych. Kontrola mikrobioty i zasiedlanie przez różnorodne mikroorganizmy nie dopuszcza do osiągnięcia przez dany gatunek bakterii quorum sensing i ogranicza ekspresję czynników wirulencji. Ssaki, w tym również człowiek mają zdolność do produkcji przeciwciał wychwytyjących hormony obcego pochodzenia, jednak z powodu dużego podobieństwa strukturalnego istnieje zagrożenie wytworzenia auto-przeciwciał przeciw własnym hormonom. Z tego też powodu istnieje dodatkowy system ochronny polegający

na degradowaniu neurotransmiterów pochodzenia bakteryjnego przez oksydazę monoaminową, która wycisza substancje egzogenne [9].

Podsumowanie

Mnogość badań dotyczących mikroorganizmów pokazuje jak złożone interakcje występują na osi mikrobiom-gospodarz. Rozpatrywanie ludzi jako niepodległych, odrębnych jednostek jest niemożliwe, ponieważ żyją w świecie bakterii. Nie powinno więc zaskakiwać, że flora symbiotyczna człowieka odgrywa kluczową rolę w zdrowiu i okresie choroby. Stany dysbiozy bakteryjnej coraz częściej łączone są przez naukowców z depresją, obniżoną percepcją oraz stanami lękowymi. Zachwianie prawidłowej mikrobioty jelitowej warunkuje również szereg innych jednostek chorobowych takich jak: alergie, zwiększona podatność na organizmy patogenne, przewlekłe stany zapalne, zaburzenia hormonalne czy problemy z trawieniem. Właściwa diagnoza choroby połączona z odpowiednio dobranymi bakteriami probiotycznymi może już wkrótce okazać się podstawową formą leczenia. Dzięki temu terapia osób chorych będzie skuteczniejsza, a czas rekonwalescencji zredukowany.

Bibliografia

- [1] Mawdsley J.E., Rampton D.S., Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications, *Gut*, 2005, 54(10), 1481-91
- [2] Zhou L., Foster J.A., Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness, *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2015, 11, 715-23
- [3] Rudzki L., Szulc A., Wpływ jelitowej flory bakteryjnej na ośrodkowy układ nerwowy i jej potencjalne znaczenie w leczeniu zaburzeń psychicznych, *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2013, 2, 69-77
- [4] Stilling R.M., Bordenstein S.R., Dinan T.G., Cryan J.F., Friends with social benefits: host-microbe interactions as a driver of brain evolution and

- development?, *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2014, 4, 147
- [5] El Aidy S., Dinan T.G., Cryan J.F., Immune modulation of the brain-gut-microbe axis, *Frontiers in Microbiology*, 2014, 5, 146
- [6] Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Knol J., The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis, *Pediatr Allergy Immunol*, 2014, 25(5), 428-38
- [7] Conlon M.A., Bird A.R., The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health, *Nutrients*, 2015, 7(1), 17-44
- [8] Kuczyńska B., Wasilewska A., Biczysko M., Banasiewicz T., Drews M., Krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe - mechanizmy działania, potencjalne zastosowania kliniczne oraz zalecenia dietetyczne,

Nowiny Lekarskie, 2011, 80(4), 299-304

[9] Alcock J., Maley C.C., Aktipis C.A., Is eating behavior manipulated by the gastrointestinal microbiota? Evolutionary pressures and potential mechanisms, *Bioessays*, 2014, 36, 940-9

[10] Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K., Cryan J.F., Tillisch K., Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience, *The Journal of Neuroscience*, 2014, 34(46), 15490-6

[11] Keshavarzian A., Green S.J., Engen P.A., Voigt R.M., Naqib A., Forsyth C.B., Mutlu E., Shannon K.M., Colonic bacterial composition in Parkinson's disease, *Mov Disord*, 2015

[12] Rai R., Saraswat V.A., Dhiman R.K., Gut Microbiota: Its Role in Hepatic Encephalopathy, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*,

2014, 5(1), 29-36

[13] Kirjavainen P.V., EINEZAMI H.S., Salminen S.J., Ahokas J.T., Wright P.F.A., Effects of Orally Administered Viable *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Propionibacterium*

freudenreichii subsp. *shermanii* JS on Mouse Lymphocyte Proliferation, *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1999, 6(6), 799-802

[14] Dinan T.G., Stanton C., Cryan J.F., Psychobiotics: a novel class of psychotropic, *Biol Psychiatry*, 2013, 74(10), 720-6

[15] Dinan T.G., Cryan J.F., Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?, *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(9), 713-9